

Episódios Trombo-Embólicos em Doentes Oncológicos: **Novas abordagens terapêuticas**

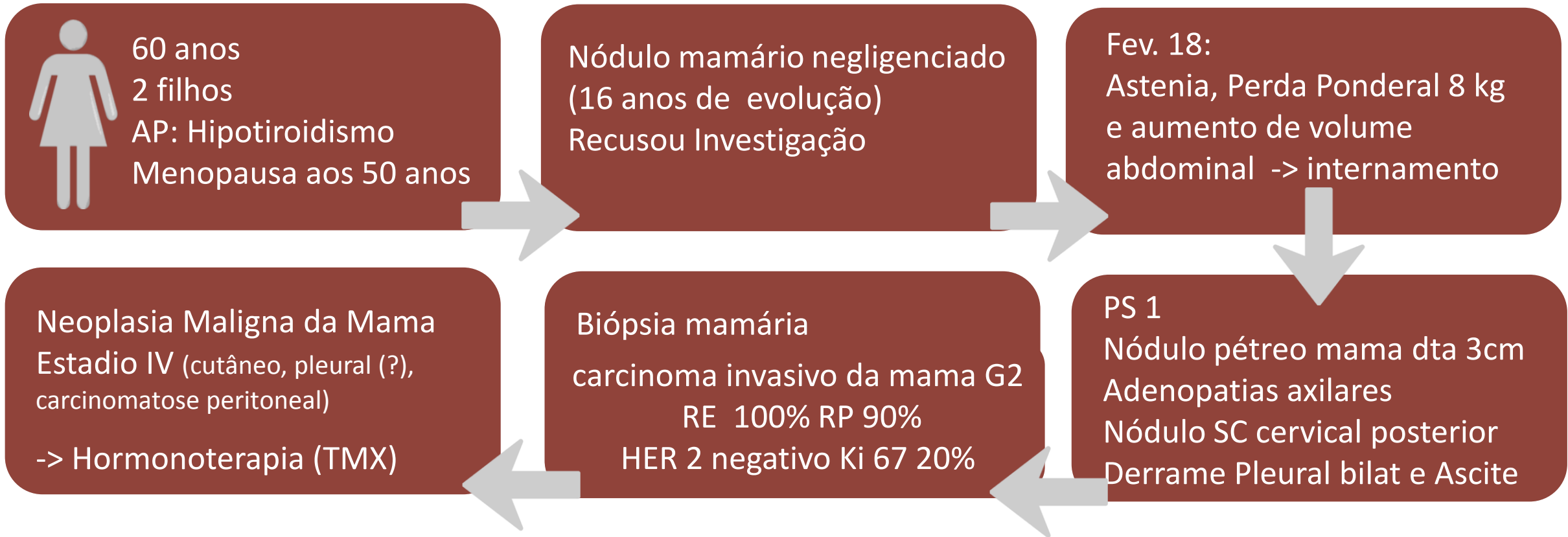
Marta Vaz Batista

Orientadora: Sofia Braga

Diretora de Serviço: Teresa Fiúza

24 de Maio de 2018

Caso Clínico



Caso Clínico

2 meses depois

Neoplasia Maligna da Mama
Estadio IV (cutâneo, pleural (?),
carcinomatose peritoneal)
-> HT(letrozol)+NOAC(edoxaban)

SU: Dispneia (3 dias evolução)
Tosse seca, Polipneia
Taquicardia sinusal; Sat O2 91%

Angio TC: TEP
envolvendo ramos segmentares da língula,
artéria lobar inferior direita, segmento distal
da artéria pulmonar direita, ramo segmentar
posterior da artéria direita

Após 5 dias iniciou Edoxaban 60
mg id
Alta para consulta de Oncologia

- Hipocoagulação
(Enoxaparina em dose terapêutica)
- Oxigenioterapia

Neoplasia e Tromboembolismo

Cancro:

Estado de Hipercoagulabilidade

Probabilidade de TEV 4 a 7 vezes superior à população geral

Eventos Trombóticos são a 2^a causa de morte em doentes oncológicos

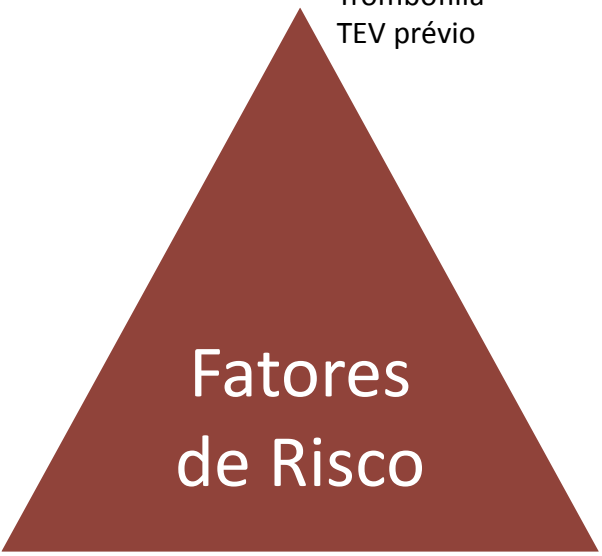
Evento Trombótico é fator prognóstico independente de mortalidade

Neoplasia e Tromboembolismo

Cancro:

Doente

- Idade
- Trombofilia
- TEV prévio



Tumor

- Local primário
- Histologia
- Estadio e Extensão

Tratamento

- Cirurgia
- QT/HT
- Anti-angiogénicos



<http://www.gescat.pt/tromboembolismo/trombose-e-cancro-importancia-da-questao>, consultado a 22 de Maio de 2018

Tratamento

Após estabelecido diagnóstico de TVE Fatores a ter em consideração

Plano Terapêutico e Prognóstico	Preferência do doente; Logística e Questões Financeiras	Contraindicações Relativas para Anticoagulação	Aspetos Técnicos
Objetivo terapêutico Terapêutica anti-neoplásica Estadio Hipercoagulabilidade: <ul style="list-style-type: none">- acamado- fratura patológica- cirurgia recente- procedimento invasivo- iatrogenia- CVC	Internamento vs Ambulatório Supervisão do tratamento Preferência do doente: <ul style="list-style-type: none">- oral vs injetável Aprovação Agências Reguladoras Custos terapêutica	Envolvimento SNC: <ul style="list-style-type: none">- metastização- hemorragia intracraniana Trombocitopénia Diátese Hemorrágica Hemorragia GI prévia	Dose: <ul style="list-style-type: none">- Insuficiência renal- Obesidade- Idade avançada Monitorização (INR) Existência de antídoto

Adaptado de UpToDate 2018, Graphic 81646 Version 5.0

Tratamento

Objetivos de Anticoagulação

Prevenir TEP fatal

Prevenir TEV recorrente

Prevenir TEV a longo-prazo e complicações de TEP



Doente Oncológico

Maior Probabilidade de TEV recorrente

Maior risco hemorrágico

Tratamento

Terapêutica Inicial

Terapêutica a Longo Prazo

Tratamento

Terapêutica Inicial

Terapêutica a Longo Prazo



Heparina de Baixo Peso Molecular
Enoxaparina, Dalteparina, Tinzaparina

Meta-an 15 ensaios randomizados:
ligeira redução mortalidade 3 meses vs HNF

Heparina não Fracionada
Disfunção renal, Risco Elevado de Hemorragia

Hakoum Mb, Kahale LA, Tsolakian IG, et al, *Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer*. Cochrane Database Sys Rev 2018; 1: CD006649

Tratamento

Terapêutica Inicial

Terapêutica a Longo Prazo



1. Heparina de Baixo Peso Molecular

Enoxaparina, Dalteparina, Tinzaparina

2. Anticoagulação Oral ?

Hokusai VTE Cancer

Hokusai VTE Cancer

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Fevereiro 2018

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D., Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D., Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D., for the Hokusai VTE Cancer Investigators*



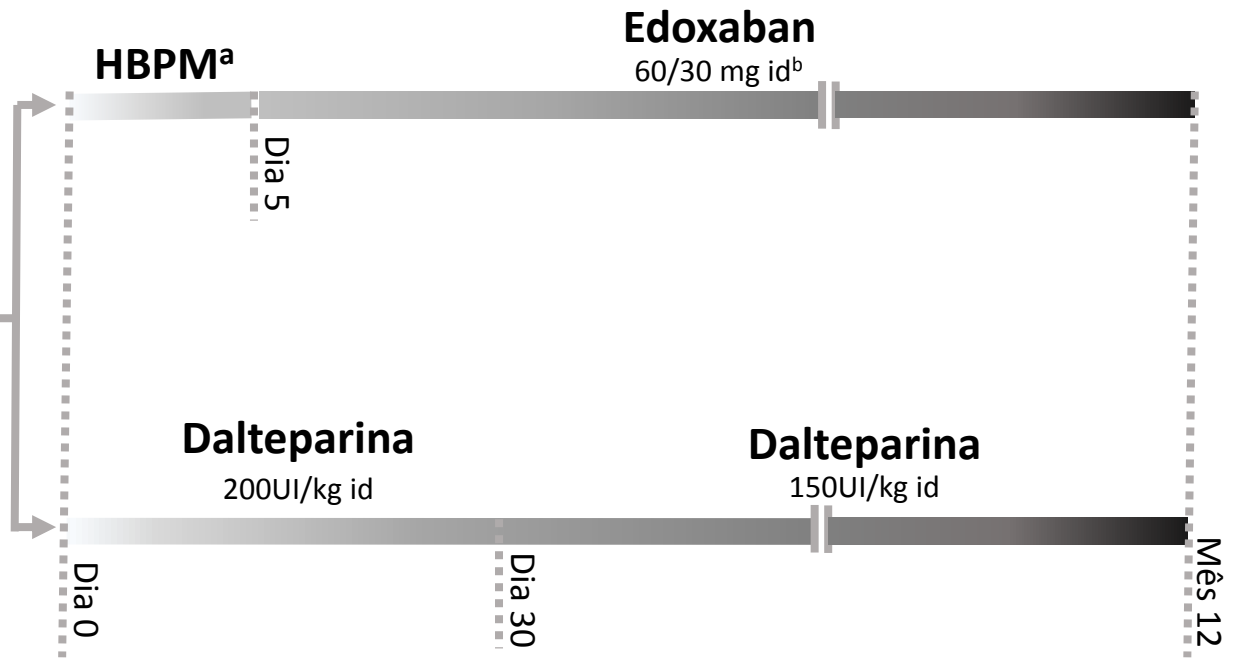
A grande onda de Kanagawa, Katsushika Hokusai 1830-1831,

Hokusai VTE Cancer

Fase III de NÃO INFERIORIDADE

Doentes com cancro e com tromboembolismo venoso confirmado; estratificados por risco hemorrágico e ajuste de dose

Aleatorizados em 2 grupos de tratamentos (1:1)



Todos os doentes foram seguidos durante 12 meses ou até ao término do estudo (follow-up mínimo de 9 meses)

- a) Pelos menos 5 dias de HBPM, o escolha do tipo de HBPM e a duração ficam ao critério do clínico.
- b) Edoxabano 30 mg id se a Clearance de Creatinina 30-50mL/min; peso ≤60kg; terapêutica concomitante com inibidores potentes glicoproteína-p

Hokusai VTE Cancer

Fase III de NÃO INFERIORIDADE

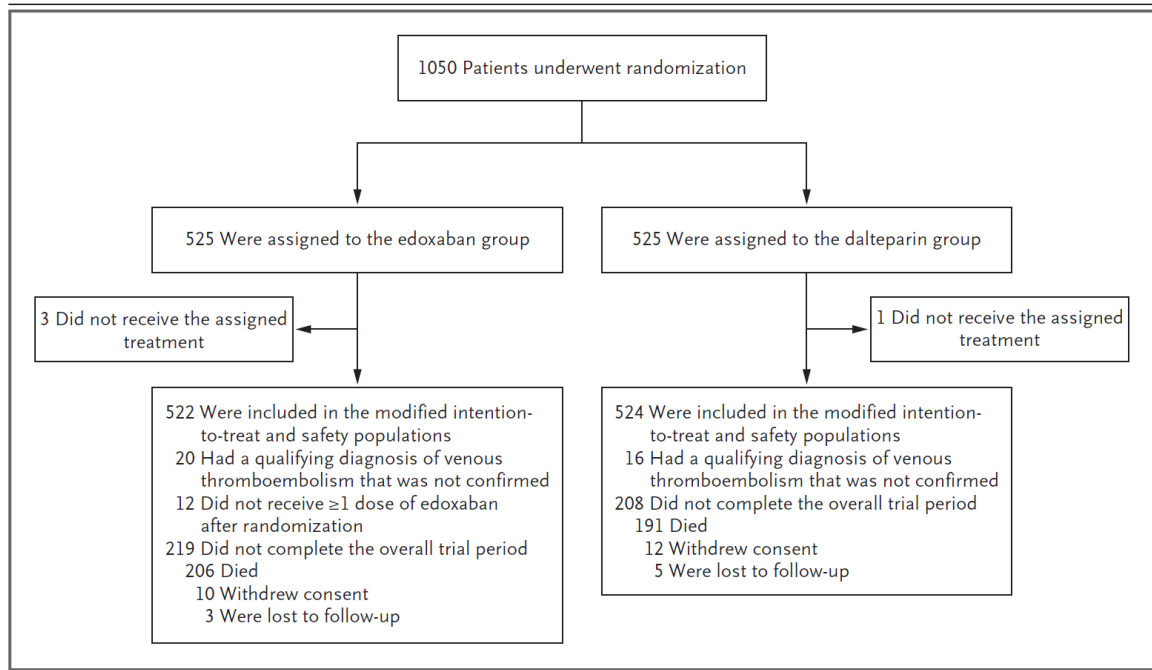
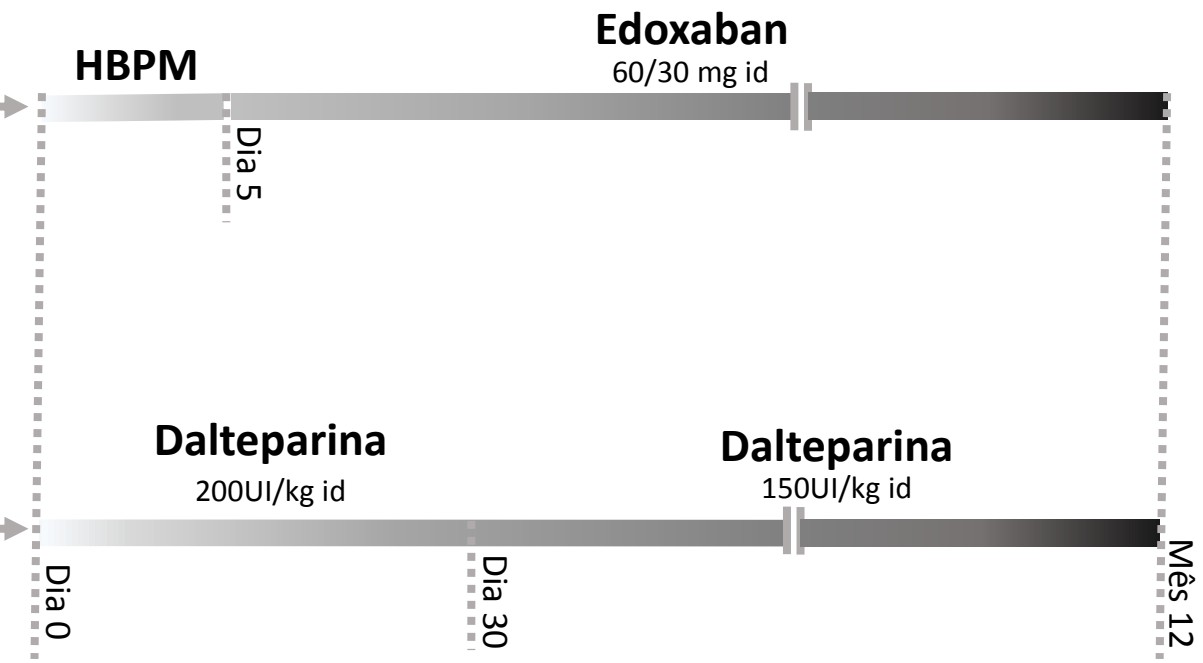
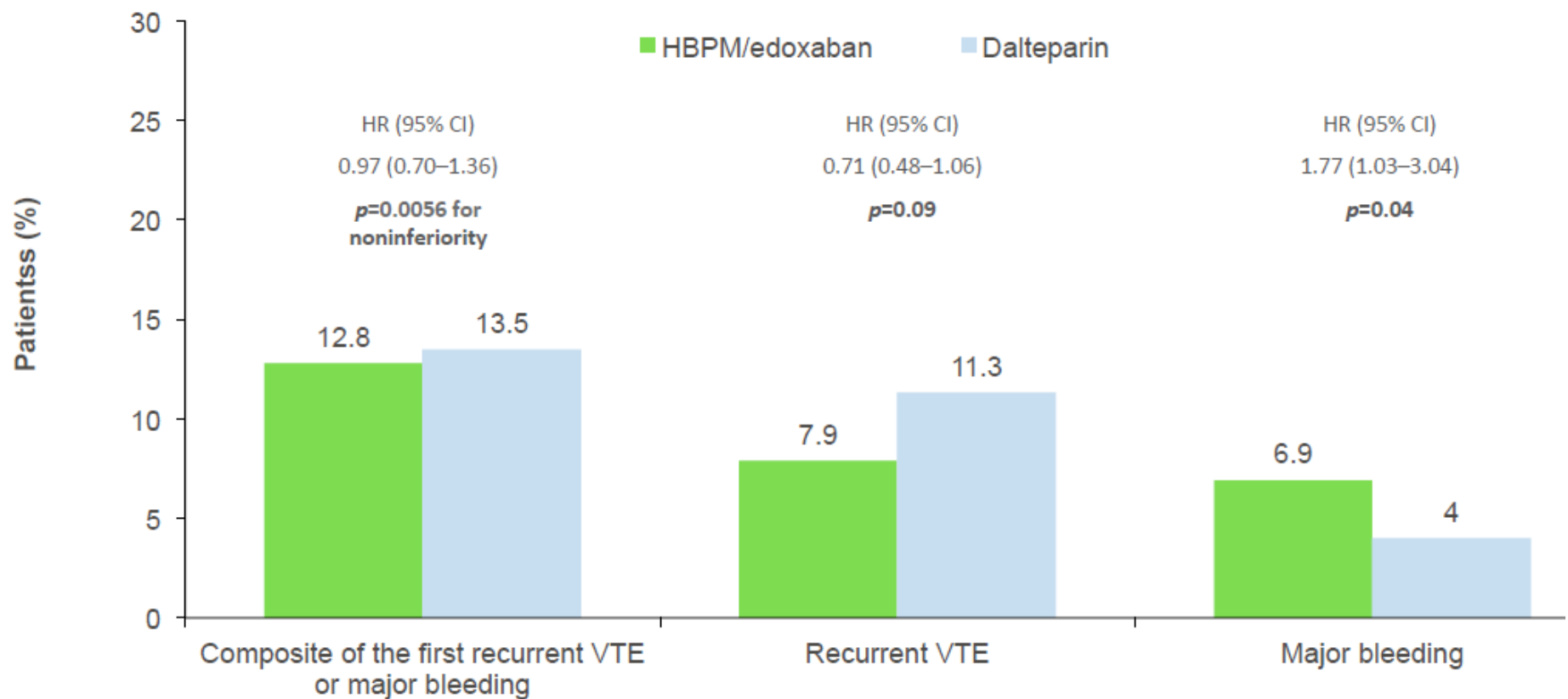


Figure 1. Randomization and Follow-up.

The modified intention-to-treat and safety populations included all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned treatment. Of the 303 patients in the edoxaban group and the 316 in the dalteparin group who completed the overall trial period, 72 and 69 patients, respectively, had their follow-up truncated to between 9 and 12 months because they were enrolled less than 12 months before the end of the trial.

Hokusai VTE Cancer

Fase III de NÃO INFERIORIDADE



Modified Intention-to-treat population 12months (N=1046). *Type 3 and 4 major bleeding

Hokusai VTE Cancer

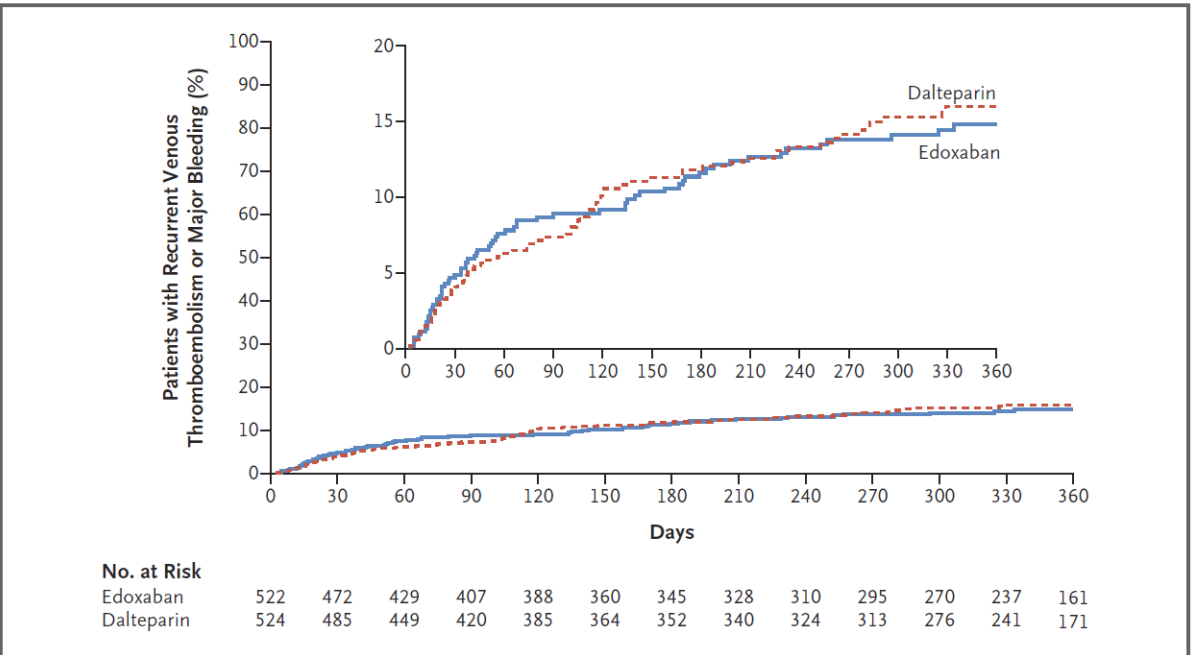


Figure 2. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for the Primary Outcome.
 The primary outcome was a composite of recurrent venous thromboembolism or major bleeding. The inset shows the same data on an enlarged y axis.

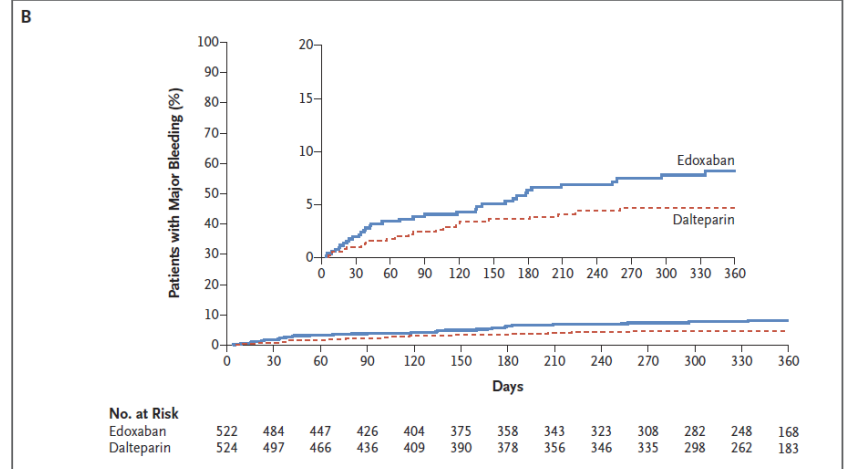
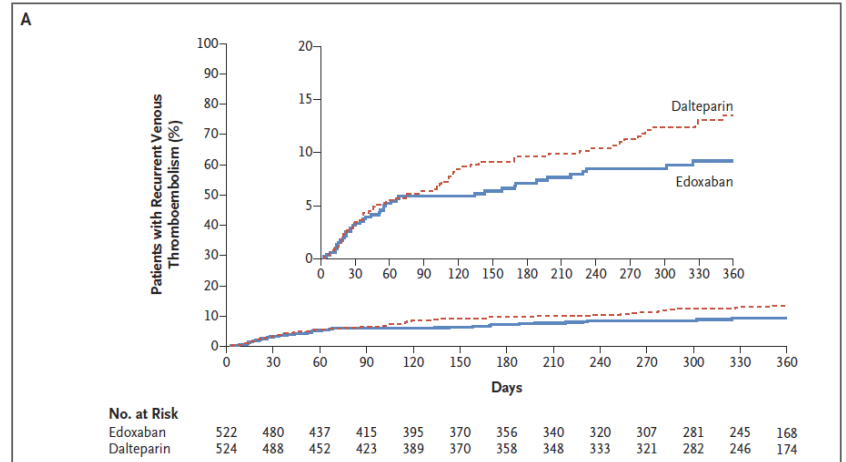


Figure 3. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for Secondary Outcomes.
 Shown are cumulative event rates for recurrent venous thromboembolism (Panel A) and major bleeding (Panel B). The insets show the same data on an enlarged y axis.



Hokusai VTE Cancer

Conclusões

- ✓ Edoxaban NÃO INFERIOR a Dalteparina no *outcome* composto de TEV recorrente e hemorragia *major*
- ✓ Maior incidência de hemorragia *major* no braço de Edoxaban -> hemorragia digestiva alta



Tratamento

Terapêutica Inicial

Terapêutica a Longo Prazo



1. Heparina de Baixo Peso Molecular

Enoxaparina, Dalteparina, Tinzaparina

2. Anticoagulação Oral – Edoxaban

3. Ponderar Varfarina

Preferível vs. não tratar

Tratamento

Terapêutica Inicial

Terapêutica a Longo Prazo



1. Heparina de Baixo Peso Molecular

Enoxaparina, Dalteparina, Tinzaparina

2. Anticoagulação Oral – Edoxaban

3. Ponderar Varfarina Preferível vs. não tratar

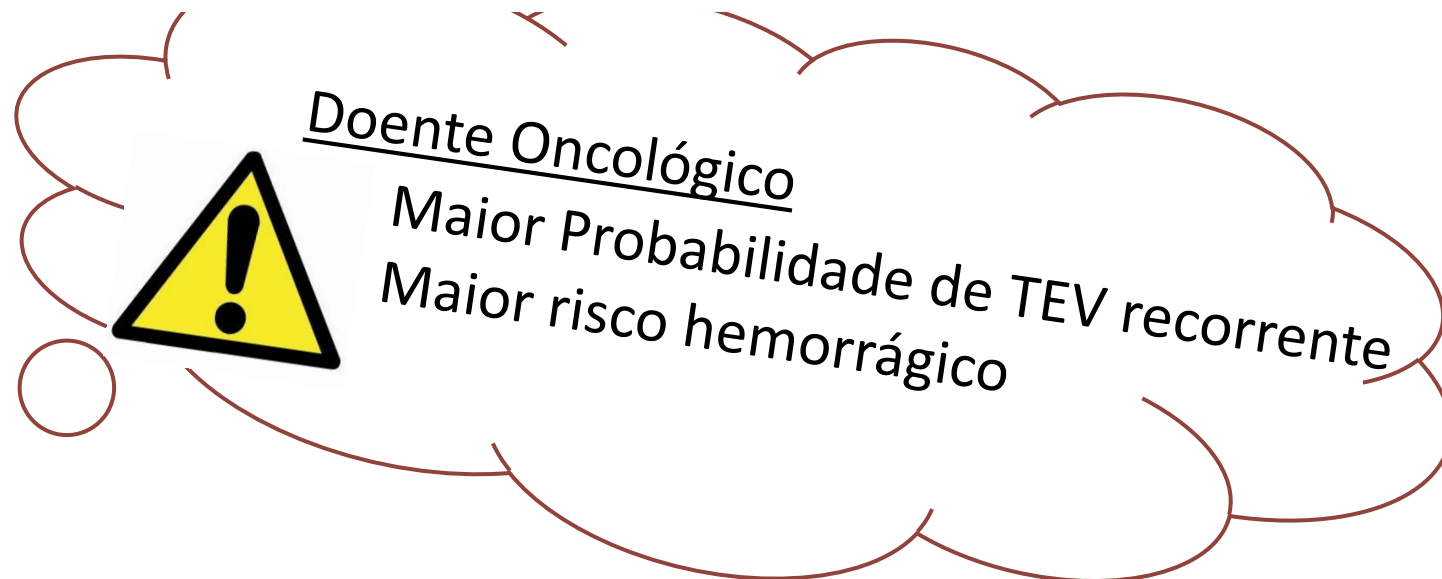
4. (Outros Novos Anticoagulantes Orais ...)

Outros NOACs

Comparação com Varfarina

Sub-análise doentes oncológicos
ensaios de aprovação na população em geral

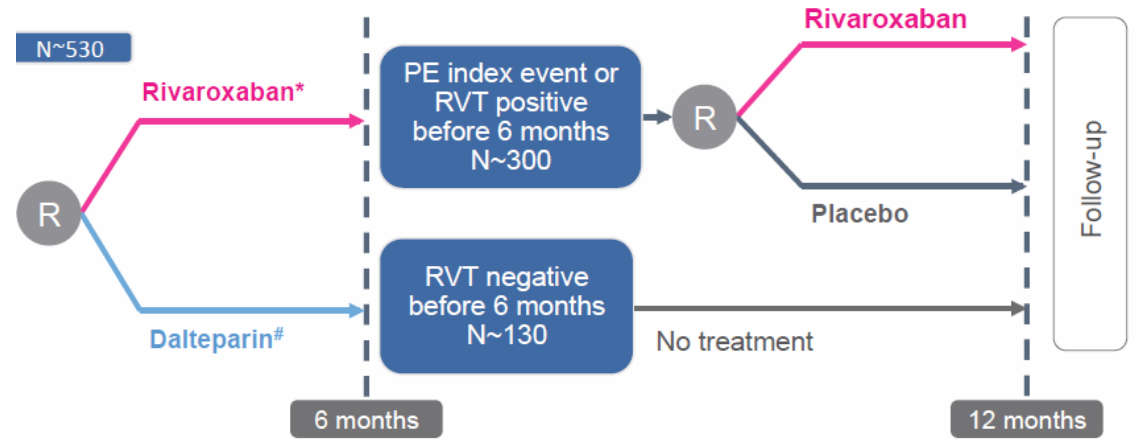
- ✓ Rivaroxaban (estudo EINSTEIN) e Dabigatran (estudo RECOVER) -> sem diferença em termos de taxa de recidiva e hemorragia vs. doentes sob varfarina
- ✓ Apixaban (estudo AMPLIFY) -> redução de TEV recorrente e hemorragia vs. Varfarina, não significativas



Outros NOACs

Aguardam-se os Resultados...

SELECT -D

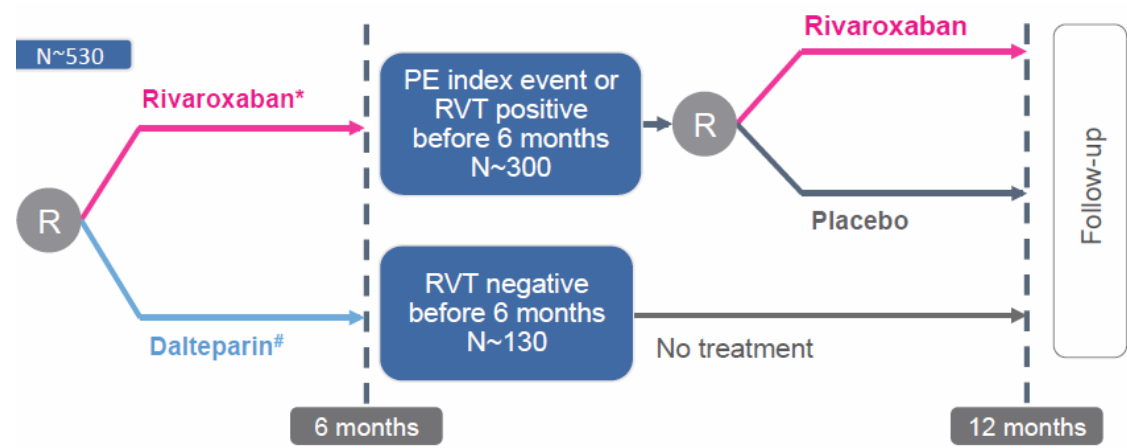


Dados apresentados em 2017 no ASH meeting
n = 406 doentes
Redução de recorrência TVE (4% vs. 11%)
Igual % hemorragia major (4% vs. 3%)

Outros NOACs

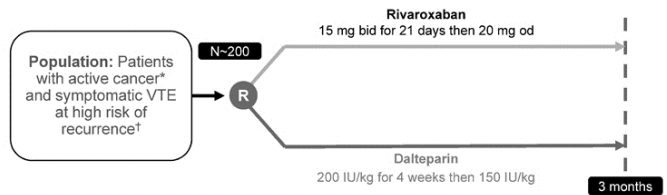
Aguardam-se os Resultados...

SELECT -D



CASTA- DIVA

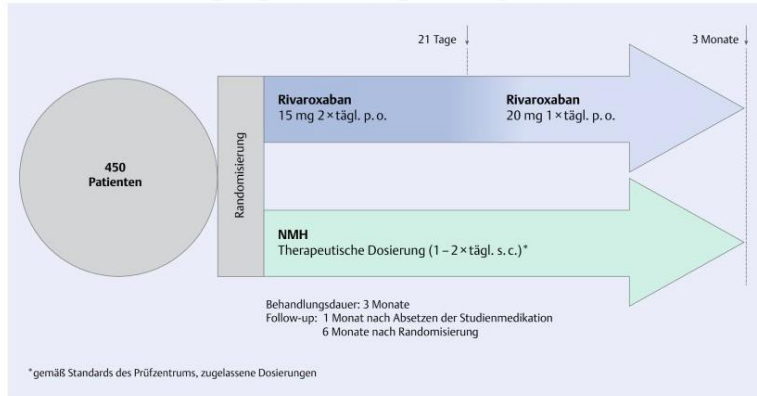
Objective: To assess the efficacy and safety of rivaroxaban versus dalteparin for the treatment of VTE in patients with active cancer* at high risk of VTE recurrence†



Short design: Prospective, multicenter, randomized, open-label, pilot non-inferiority trial with blinded adjudication of endpoints

Indication: VTE treatment in patients with cancer

CONKO - 011



Riess H, Sinn M, Kreher S., *CONKO-011: Evaluation of patient satisfaction with the treatment of acute venous thromboembolism with rivaroxaban or low molecular weight heparin in cancer patients. A randomized phase III study*, Dtsch Med Wochenschr, 2015, 140(S 01): S22-S23

Khorana A, Weitz J., *Treatment Challenges in Venous Thromboembolism: An Appraisal of Rivaroxaban Studies*, Thromb Haemost, 2017

Young A, et al. Anticoagulation Therapy in SELECTed Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism [presentation], disponível em http://www.clinicaltrialsresults.org/Slides/SELECT-D_Young.pdf consultado a 23 de Maio de 2018

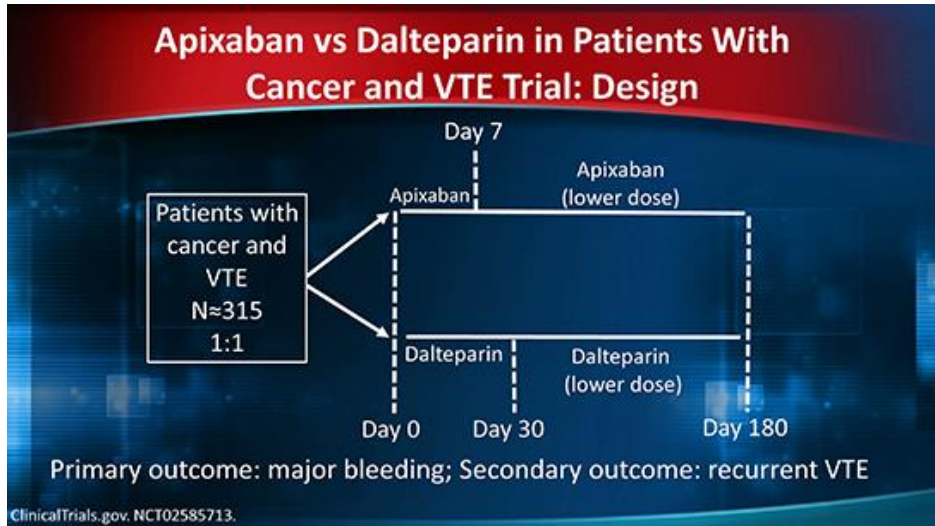
Outros NOACs

Aguardam-se os Resultados...

Caravaggio

Arm 1	Intervention/treatment
Experimental: Apixaban orally administered, at the dose of 10 mg bid for 7 days, followed by 5 mg bid (total period of treatment: six months)	Drug: Apixaban Tablets
Active Comparator: Dalteparin subcutaneously administered, at a dose of 200 IU/kg SC o.i.d for 1 month. Thereafter, dalteparin will be administered at a dose of 150 IU/kg o.i.d. for 5 months	Drug: Dalteparin Injections

ADAM-TVE



Khorana A, The Role of NOACs in Cancer-Associated Thrombosis, medscape activity, disponível em https://www.medscape.org/viewarticle/867873_transcript , consultado a 23 de maio de 2018

NCT03045406, disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03045406> , consultado a 23 de maio de 2018

Outros NOACs

Aguardam-se os Resultados...

CANVAS

Study Arms

- **Experimental: Randomized Arm 1**

Randomized Arm 1 will get anticoagulation therapy with a Direct Oral AntiCoagulant (DOAC). There are four FDA-approved DOAC drugs that may be used for this study: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, or Dabigatran. The treatment (including dosage form, dosage, frequency and duration) should be administered in accordance with the drug's FDA package insert, and all modifications are at the discretion of the treating investigator.

Interventions:

 - Drug: Rivaroxaban
 - Drug: Apixaban
 - Drug: Edoxaban
 - Drug: Dabigatran

Anticoagulante Oral
- **Active Comparator: Randomized Arm 2**

Randomized Arm 2 will get anticoagulation therapy with low molecular weight heparin (LMWH) with or without a transition to warfarin. There are three FDA-approved LMWH drugs that may be used for this study: Dalteparin, Enoxaparin, or Fondaparinux. The treatment (including dosage form, dosage, frequency and duration) should be administered in accordance with the drug's FDA package insert, and all modifications are at the discretion of the treating investigator.

Interventions:

 - Drug: Warfarin
 - Drug: Dalteparin
 - Drug: Enoxaparin
 - Drug: Fondaparinux

HBPM/fondaparinux +/- varfarina
- **Experimental: Preference Cohort**

If an eligible participant is offered randomization and declines randomization, then a limited number of participants (up to N=190) will be allowed to enroll in the Preference Cohort. In this case, the treating physician and patient choose Arm 1 or Arm 2 (non-randomized).

Preference cohort: Non-randomized Arm 1 will get anticoagulation therapy with a Direct Oral AntiCoagulant (DOAC).

Preference cohort: Non-randomized Arm 2 will get anticoagulation therapy with low molecular weight heparin (LMWH) with or without a transition to warfarin.



Tratamento

Terapêutica Inicial

Terapêutica a Longo Prazo



Estender período de anticoagulação? ?

Duração da Terapêutica

3 a 6 meses?
Prolongar?

- Neoplasia Ativa
- Neoplasia Curada
- Neoplasia em Progressão



Reavaliação Anual

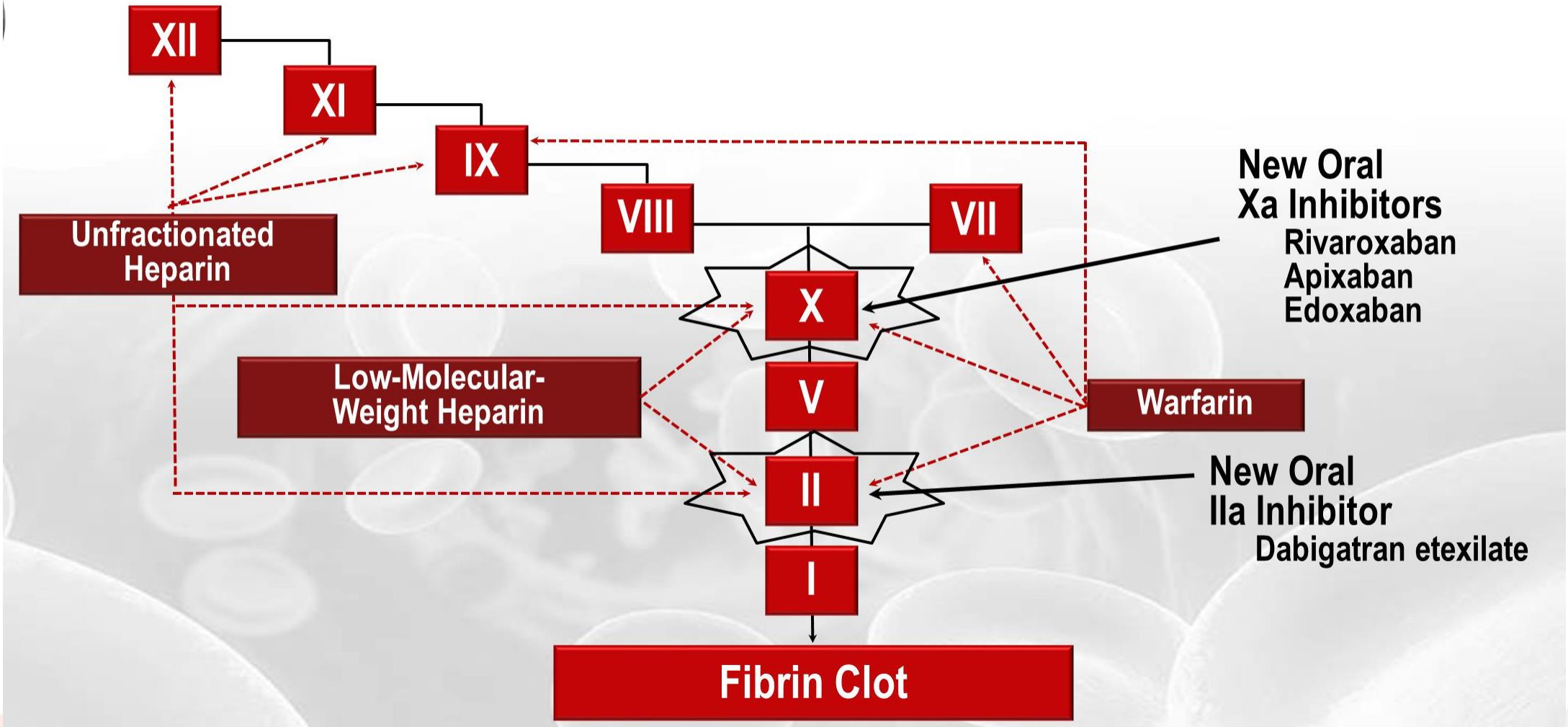
Mensagens Finais

TEV -> Estabelecer estratégia terapêutica

- ✓ Terapêutica Inicial: Heparina de Baixo Peso Molecular (preferencial)
- ✓ Terapêutica a Longo Prazo: Heparina de Baixo Peso Molecular, Edoxaban
- ✓ Ensaios de novos anticoagulantes orais em curso
- ✓ Prolongar anticoagulação? → Individualizar Terapêutica

Obrigada pela vossa atenção

Warfarin and Novel Anticoagulant Mechanisms of Action



Khorana Score



Patient Characteristic	Risk Score
Site of Primary Cancer	
➤ Very High Risk (stomach, pancreas)	2
➤ High Risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hgb < 10 g/dL	1
Prechemotherapy leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$	1
BMI 35 kg/m²	1

Total Score
0
1-2
3 or higher

Risk of Symptomatic VTE
Low (0.8-3%)
Intermediate (1.8-8.4%)
High (7.1-41%)

Score de Risco de Recidiva

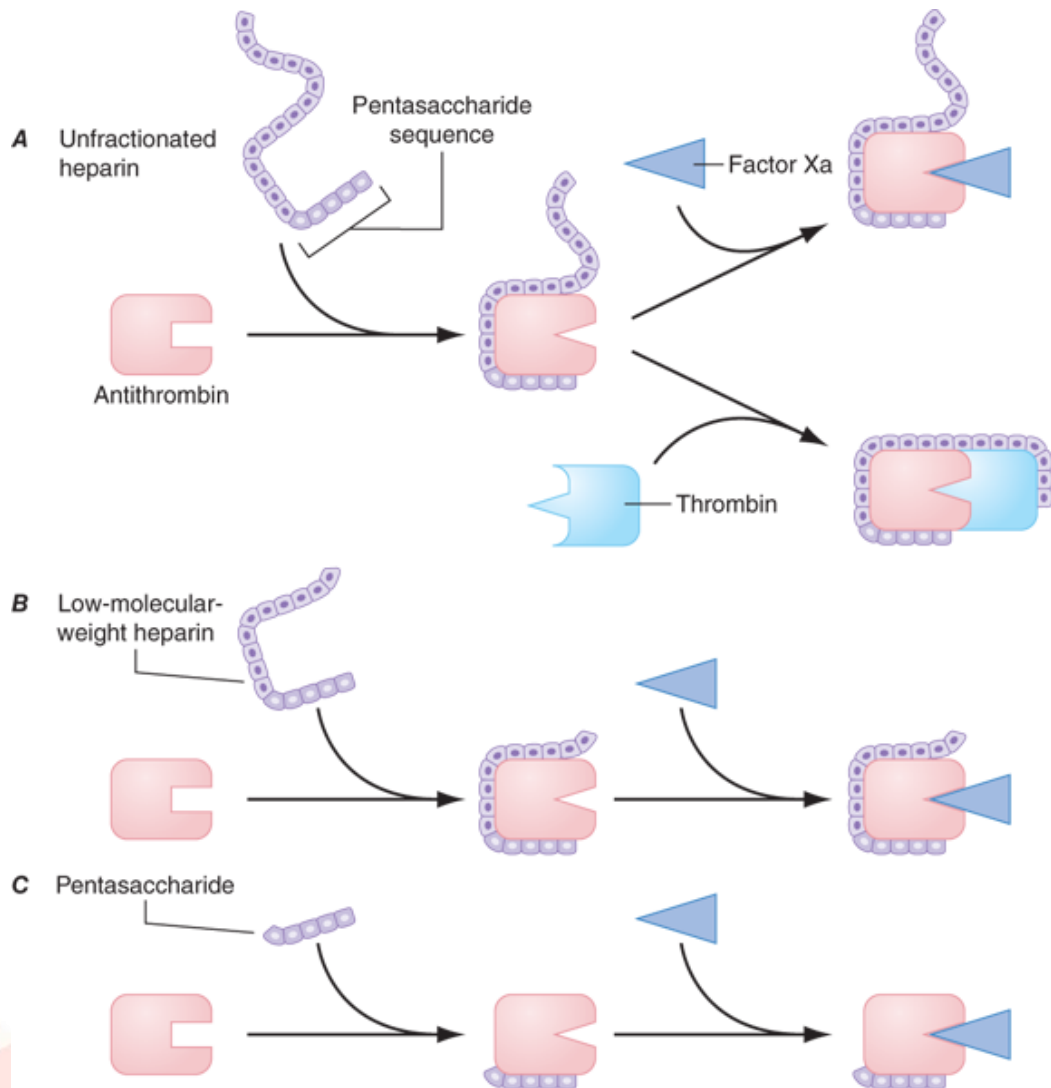
A partir coorte de ensaios prévios

Variável	Pontuação
Cancro de Mama	-1
TNM estadio I ou II	-1
Sexo feminino	1
Cancro Pulmão	1
TEV prévio	1

Baixo Risco – < 0 pontos
Risco Intermédio – 0 pontos
Risco Alto - > 0 pontos

Requer Validação!

Episódios Trombo-Embólicos em Doentes Oncológicos: Novas abordagens terapêuticas



Source: D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition. www.accessmedicine.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.